



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0089081  
Application Number

REC'D 18 JAN 2005

WIPO PCT

출원 년 월 일 : 2003년 12월 09일  
Date of Application DEC 09, 2003

출원인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.

**PRIORITY  
DOCUMENT**

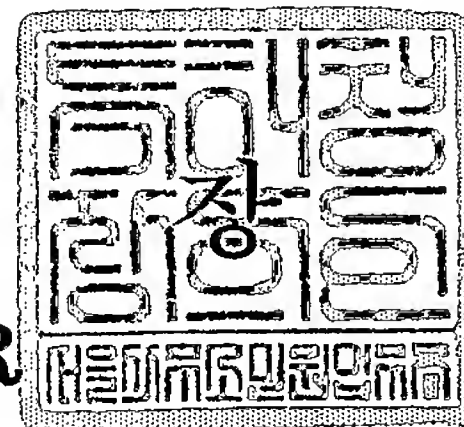
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 11 월 17 일

특 허 청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0004
【제출일자】	2003.12.09
【국제특허분류】	C07C
【발명의 명칭】	광학적으로 순수한 펜에틸 아민 유도체의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Processes for preparing optically pure phenethylamine derivatives
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조성환
【성명의 영문표기】	CHO, Seong Hwan
【주민등록번호】	580212-1260515
【우편번호】	442-470
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 989-2 현대아파트 721동 602호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

임동권

【성명의 영문표기】

LIM, Dong Kwon

【주민등록번호】

720116-1796012

【우편번호】

449-912

【주소】

경기도 용인시 구성면 마북리 629번지 삼성레미안1차 109동  
1301호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

이광혁

【성명의 영문표기】

LEE, Kwang Hyeog

【주민등록번호】

510513-1467113

【우편번호】

463-010

【주소】

경기도 성남시 분당구 정자동 15-4 두산위브제니스 B동 1103호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

윤용식

【성명의 영문표기】

YOUN, Yong Sik

【주민등록번호】

650210-1067511

【우편번호】

449-912

【주소】

경기도 용인시 구성면 마북리 연원마을 벽산아파트 105동 1004호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

박충실

【성명의 영문표기】

PARK, Choong Sil

【주민등록번호】

651008-1668413

【우편번호】

467-814

【주소】

경기도 이천시 마장면 오천리 하이츠빌라 D동 203호

【국적】

KR

## 【심사청구】

청구

## 【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

이영필 (인) 대리인

이태호 (인) 대리인

오국진 (인)

## 【수수료】

【기본출원료】 16 면 29,000 원

【가산출원료】 0 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 4 항 237,000 원

【합계】 266,000 원

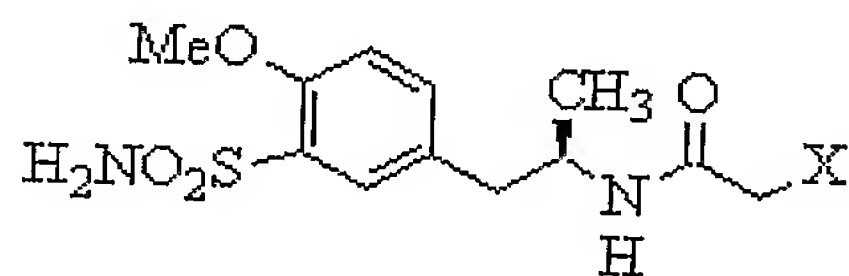
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)\_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 클로로 아세트산, 브로모 아세트산, 플루오로 아세트산, 요오도 아세트산, 및 이들의 혼합 무수물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술폰-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염을 염기 또는 아실화제 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 광학적으로 순수한 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법을 제공한다:

<화학식 1>



식 중, X는 할로젠이다.

## 【색인어】

탐솔로신

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

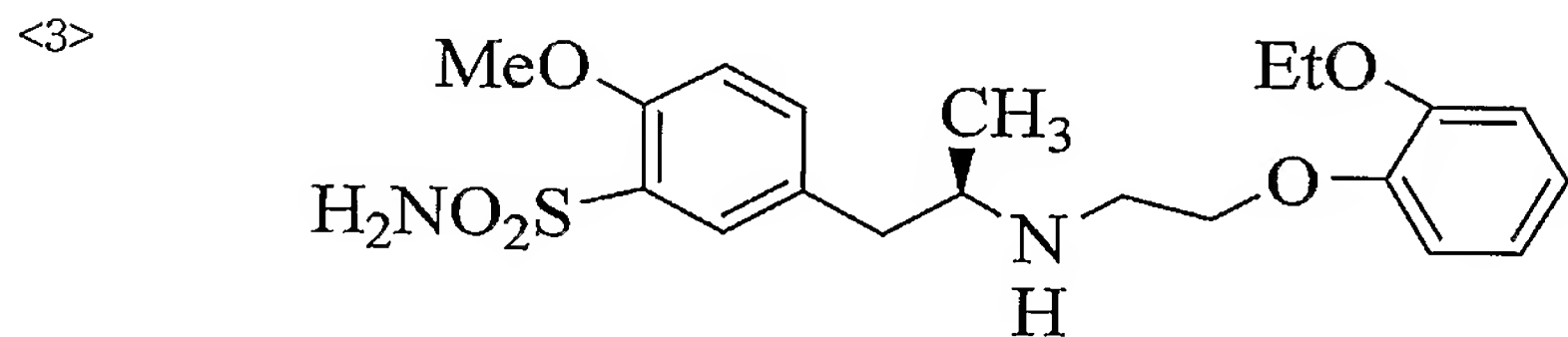
광학적으로 순수한 펜에틸 아민 유도체의 제조방법{Processes for preparing optically pure phenethylamine derivatives}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

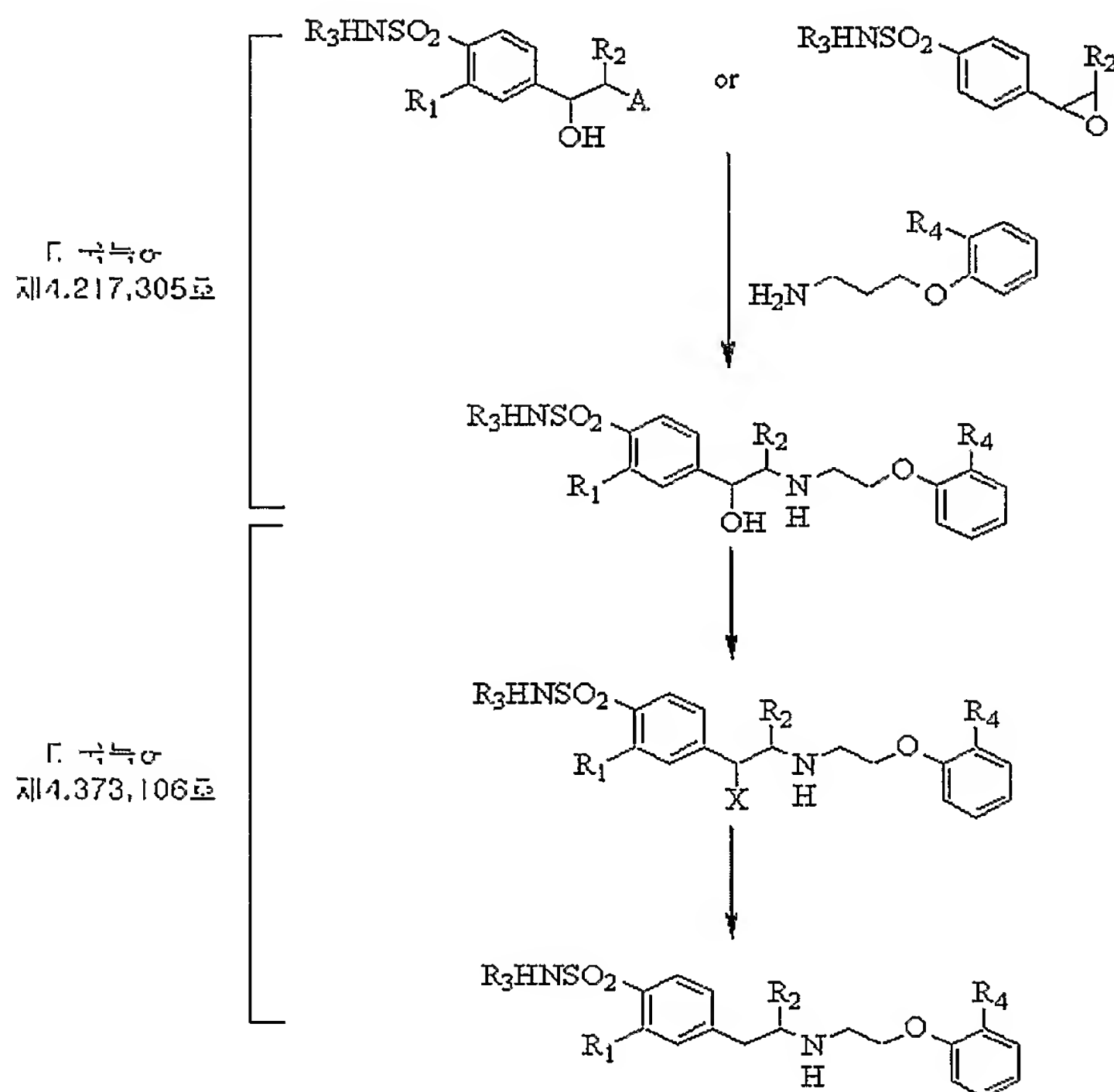
- <1> 본 발명은 탐솔로신 또는 그의 염의 제조용 중간체로서 유용한 광학적으로 순수한 펜에틸아민 유도체의 제조방법 및 이를 이용한 탐솔로신 또는 그의 염의 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 탐솔로신 또는 그의 염(예를 들어 염산염)은  $\alpha$ -아드레날린성 차단 작용을 나타내며, 양성 전립선 비대증, 항고혈압제 및 울혈성 심부전의 치료제로 유용하게 사용되는 약물로 알려져 있다. 탐솔로신의 화학명은 (R)-5-{2-[2-(2-에톡시페녹시)에틸아미노]-프로필}-2-메톡시벤젠술포아미드로서, 하기 구조식에서 확인할 수 있는 바와 같이 부재탄소를 함유하는 화합물이며, 따라서 광학적으로 순수한 형태 즉 (R)-형태가 요구된다.



- <4> 미국특허 제4,217,305호 및 제4,373,106호는 하기 반응식 1과 같이 라세미체 화합물을 이용하여 탐솔로신 또는 그의 염산염을 제조하는 방법을 개시한 바 있다. 그러나, 이들 방법은 아키랄(achiral) 물질을 출발 물질로 사용함으로써, 라세믹 형태의 화합물이 얻어지게 되므로,

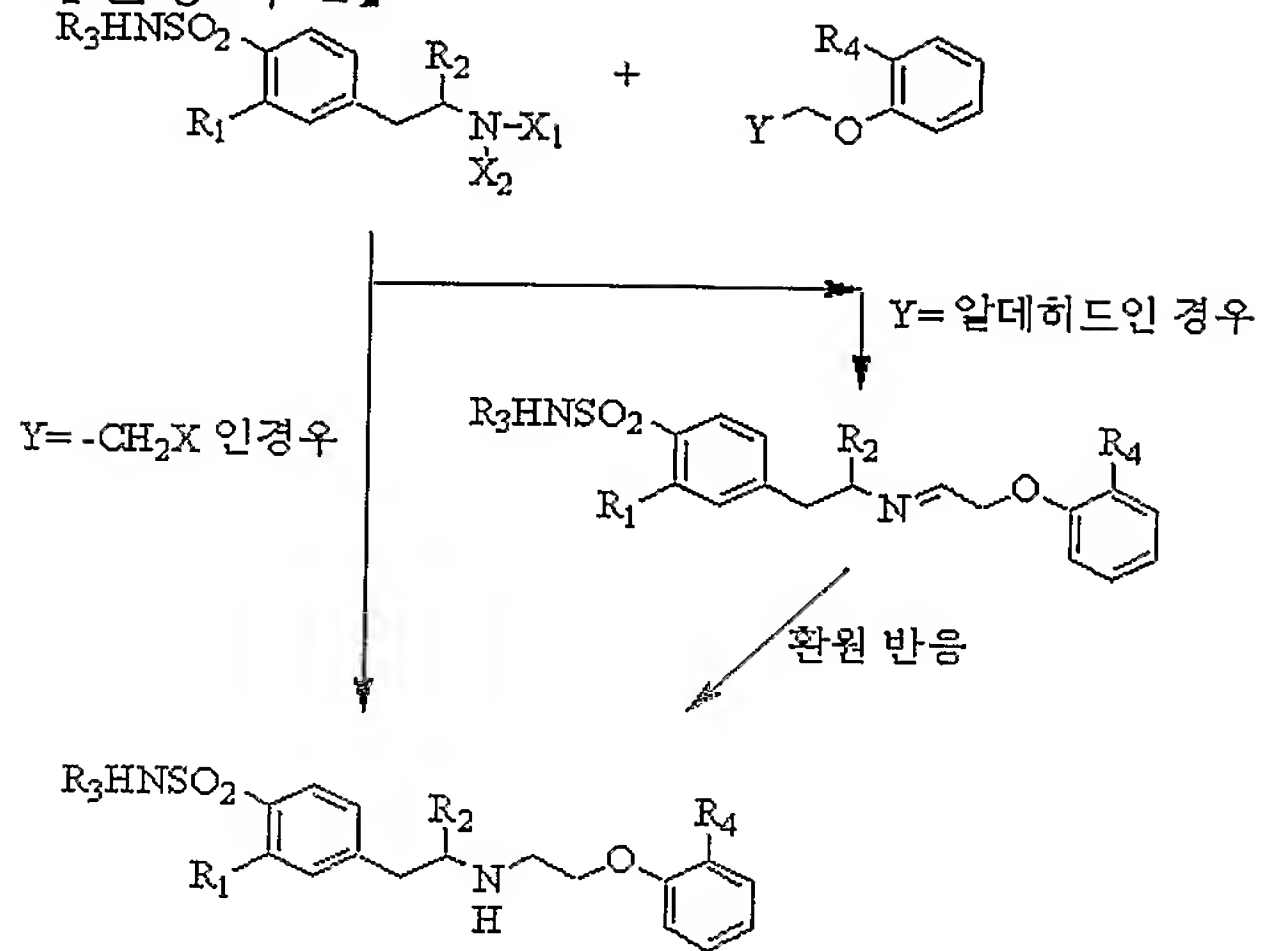
이를 단일 이성체 물질로 분리하는데 어려움이 있고, 특히 순수한 단일 이성체화합물을 50% 이상 얻을 수 없어서 수율이 낮아지는 단점이 있다.

<5> 【반응식 1】



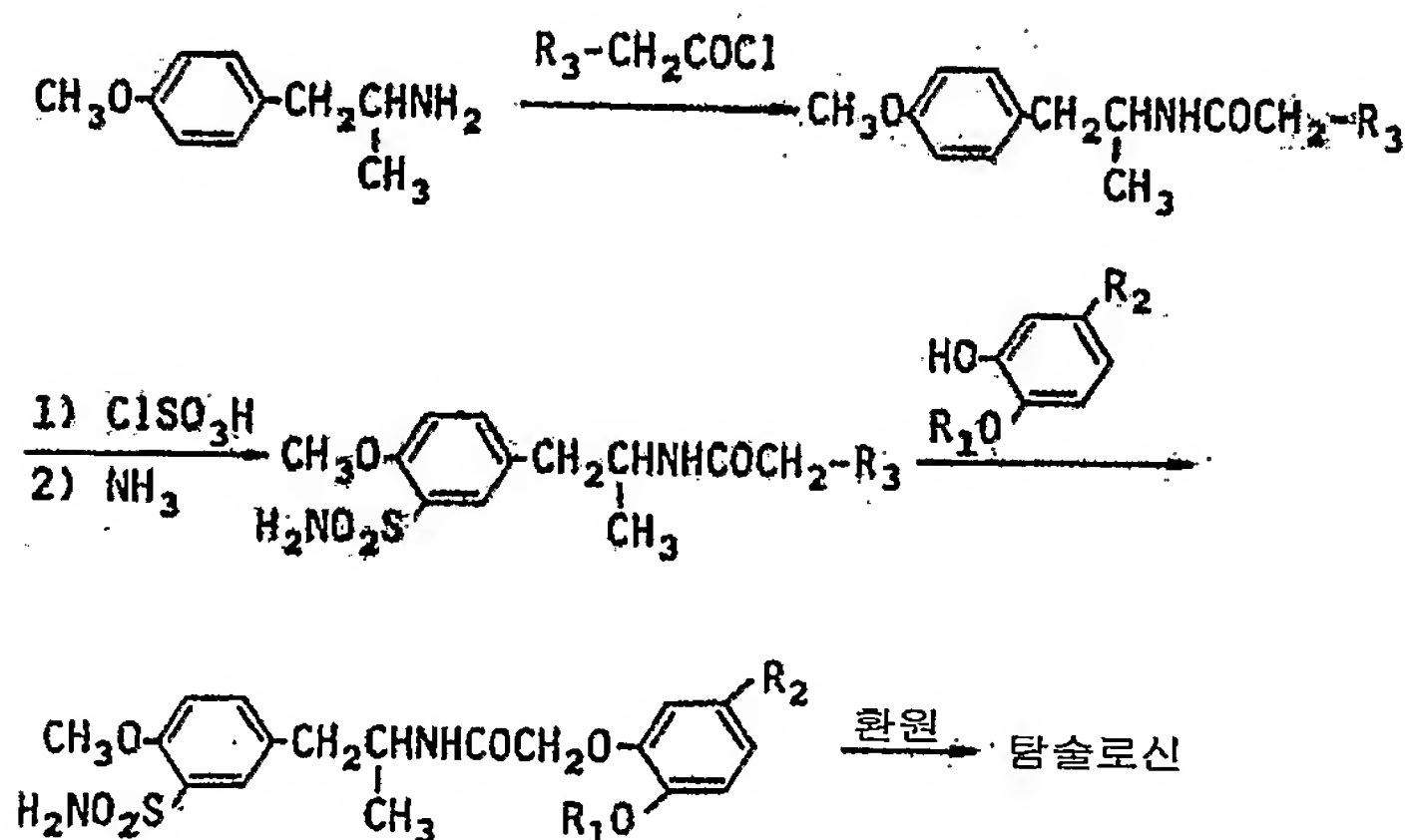
<6> 또한, 대한민국 특허공고 제1994-7746호는 하기 반응식 2와 같이 키랄(chiral) 아민을 이용하여 탐솔로신 또는 그의 염산염을 제조하는 방법을 개시한 바 있다. 그러나, 상기 제조방법의 주반응인 N-알킬화 반응 공정에서, 반응물이 1차 아민이므로 다 알킬화 반응 같은 부반응이 수반될 수 있고, 또한 설포아미드기에도 알킬화 반응이 진행될 수 있어 부반응이 발생할 수 있으므로 반응 수율이 더욱 낮아지고, 부반응물을 제거하는 공정을 수행하여야 한다는 단점이 있다.

## &lt;7&gt; 【반응식 2】



<8> 한편, 일본 특개평 제2-295967호 및 제2-306958호는 하기 반응식 3과 같이, 아미노술포닐 기를 갖지 않는 2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸아민을 출발물질로 하여 브로모아세틸 클로라이드 등의 화합물을 반응시켜 N-알킬화 반응을 수행하고, 아미노술포닐 기를 도입하여 중간체를 제조한 다음, 이를 에톡시 페놀과 반응시킨 후 환원하여 탐솔로신 또는 그의 염산염을 제조하는 방법을 개시한 바 있다.

## &lt;9&gt; 【반응식 3】





<10> 그러나, 상기 제조방법은 반응성이 큰 산 클로라이드 등의 반응물을 사용함으로써 부반응을 막기 위해 아미노술포닐 기를 갖지 않는 출발물질을 사용하고, 별도로 아미노술포닐 기를 도입하게 되므로, 반응공정이 길어진다는 단점이 있다.

<11> 따라서, 부반응을 최소화하고, 라세믹 화합물의 생성을 방지할 수 있고, 공정의 수율을 극대화할 수 있는 새로운 제조방법이 당업계에 요구된다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<12> 본 발명자들은 탐솔로신 또는 그의 염산염의 개선된 제조방법을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 할로게노 아세트산 또는 그의 혼합 무수물을 아미노술포닐 기 및 메톡시 기를 모두 갖는 광학적으로 순수한 화합물과 반응시켰을 때, 별도의 아미노술포닐 기 도입 공정이 필요없을 뿐 아니라, 높은 수율 및 광학적 순도로 탐솔로신 또는 그의 염산염의 제조용 중간체로서 유용한 화합물을 제조할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

<13> 따라서, 본 발명은 탐솔로신 또는 그의 염의 제조용 중간체로서 유용한 광학적으로 순수한 펜에틸아민 유도체의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

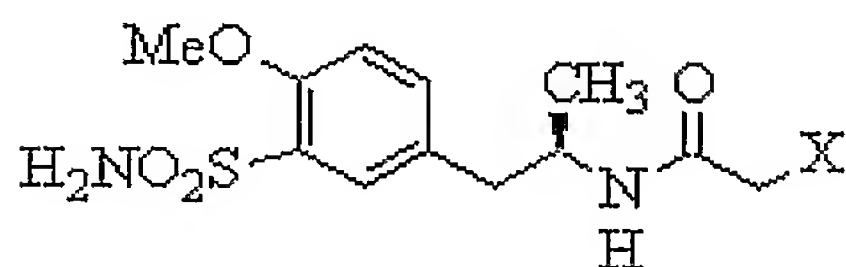
<14> 또한, 본 발명의 목적은 상기 제조방법에 의해 제조된 펜에틸아민 유도체로부터 탐솔로신 또는 그의 염의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

【발명의 구성 및 작용】

<15> 본 발명의 일 태양에 따라, 클로로 아세트산, 브로모 아세트산, 플루오로 아세트산, 요오도 아세트산, 및 이들의 혼합 무수물(mixed anhydride)로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염을 염기 또는 아

실화제 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 광학적으로 순수한 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:

<16> 【화학식 1】



<17> 식 중, X는 할로젠이다.

<18> (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염은 상업적으로 구입가능하다. 또한, 클로로 아세트산, 브로모 아세트산, 플루오로 아세트산, 요오도 아세트산 등도 상업적으로 구입가능하며, 이들의 혼합 무수물은 예를 들어, 클로로 아세트산 및 브로모 아세트산의 혼합 무수물, 브로모 아세트산 및 요오도 아세트산의 혼합 무수물, 클로로 아세트산 및 요오도 아세트산의 혼합 무수물 등을 말하며, 각각의 아세트산 유도체를 무수 조건에서 혼합함으로써 제조할 수 있다.

<19> 상기 클로로 아세트산, 브로모 아세트산, 플루오로 아세트산, 요오도 아세트산, 및 이들의 혼합 무수물(mixed anhydride)로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물은 상대적으로 고가의 물질인 (R)-2-브로모-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸]아세트아미드 또는 그의 염에 비하여 약간 과량을 사용하는 것이 바람직하며, 예를 들면 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염 1 당량에 대하여 약 1 내지 4 당량의 범위로 사용하는 것이 바람직하다.

<20> 본 발명의 제조방법에서 사용가능한 염기는 트리알킬아민 또는 무기 염기를 포함하며, 상기 트리알킬아민은 트리메틸아민, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등을 포함하고,

상기 무기 염기는  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $NaHCO_3$  등과 같은 통상의 무기 염기를 포함한다. 이 중, 트리에틸아민이 본 발명의 제조방법에 바람직하게 사용될 수 있다. 염기는 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술폰일-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염 1 당량에 대하여 약 1 내지 4 당량의 범위로 사용하는 것이 바람직하다.

<21> 또한, 본 발명의 제조방법에서 사용가능한 아실화제로는

N,N'-디시클로헥실카보다이미드, N,N'-디이소프로필카보다이미드, N-[3-(디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이미드, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸)우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 에틸 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 부틸 클로로포르메이트, 또는 벤질클로로 포르메이트를 사용할 수 있으며, 이 중 에틸 클로로포르메이트가 바람직하게 사용될 수 있다. 아실화제는 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술폰일-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염 1 당량에 대하여 약 1 내지 4 당량의 범위로 사용하는 것이 바람직하다.

<22> 본 발명의 제조방법은 통상의 극성 또는 비극성 유기용매, 예를 들면,

디메틸술폰폭사이드, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 테트라히드로퓨란, 메틸렌 클로라이드 등을 사용할 수 있으며, 이 중 테트라히드로퓨란 또는 메틸렌 클로라이드가 바람직하게 사용될 수 있다. 또한, 반응온도는 약  $-50 \sim 50^\circ C$ , 바람직하게는 약  $0 \sim 5^\circ C$ 가 바람직하다.

- <23> 본 발명은 상기 제조방법으로 제조된 광학적으로 순수한 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 (i) 염기의 존재하에서 2-에톡시페놀과 반응시키거나 (ii) 소듐 2-에톡시페녹사이드 또는 포타슘 2-에톡시페녹사이드와 반응시켜 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드를 제조하는 단계; 및 상기 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드를 환원시키는 단계를 포함하는 (R)-5-{2-[2-(2-에톡시페녹시)에틸아미노]-프로필}-2-메톡시벤젠술폰아미드 또는 그의 염의 제조방법을 포함한다.
- <24> 상기 제조단계는 일본 특개평 제2-295967호 및 제2-306958호에서 개시한 방법을 이용하여 수행할 수 있다.
- <25> 상기 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드를 제조하는 단계는 디메틸 포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 디메틸 아세트아마이드, 테트라히드로퓨란, 아세톤, 메틸렌 클로라이드 등의 유기용매, 바람직하게는 디메틸 포름아마이드, 테트라히드로퓨란, 또는 아세톤 등의 유기용매 중에서 약 -20 내지 100 °C, 바람직하게는 약 25 내지 60 °C에서 반응을 수행할 수 있다. 또한, 사용가능한 염기는  $K_2CO_3$ , 포타슘 tert-부톡사이드, NaOH, NaH, KOH, KH, LiOH, LiH 등을 포함하며, 바람직하게는  $K_2CO_3$ , 포타슘 tert-부톡사이드 등을 사용할 수 있다.
- <26> 상기 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드를 환원시키는 단계는 소듐 보로하이드라이드-보론 트리플로라이드( $NaBH_4-BF_3$  etherate) 또는 리튬알루미늄 하이드라이드 등을 약 2~6 당량 사용하여 수행될 수 있으며, 디메틸 포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 디메틸 아세트아마이드, 테트라히드로퓨란, 에탄올,

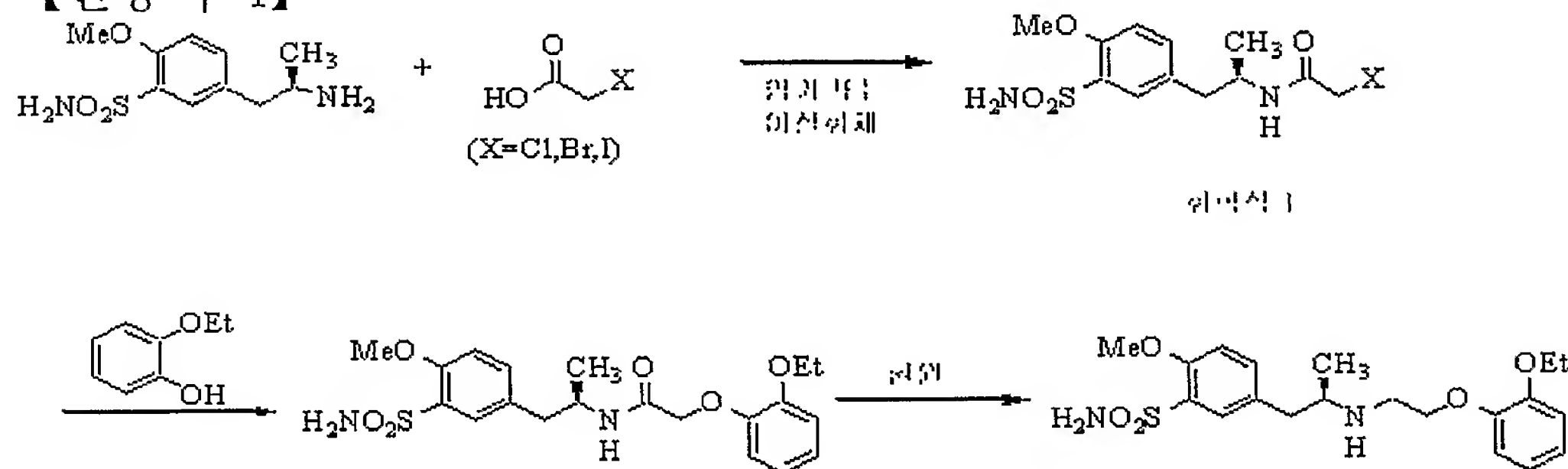
메탄올, 아세톤, 메틸렌 클로라이드 등의 유기용매, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란을 사용할 수 있다. 환원 반응의 온도는 약 0 내지 80 °C에서 수행할 수 있다.

<27>      상기와 같이 제조된 (R)-5-{2-[2-(2-에톡시페녹시)에틸아미노]-프로필}-2-메톡시벤젠술포나미드(즉, 탐솔로신)은 통상의 무기산(예를 들어, 무수 염산)을 가하여 무기산 염의 형태로 수득할 수 있다.

<28>      또한, 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 상기 중간체 및 탐솔로신은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 재결정 등의 방법으로 분리정제할 수 있으며, 이 중 재결정 방법을 사용하는 것이 탐솔로신 또는 그의 염의 경제적인 공업적 대량생산에 더욱 바람직하다.

<29>      상기 본 발명의 제조방법을 전체 반응식으로 나타내면 하기 반응식 4와 같다.

<30>      【반응식 4】



<31>      이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 의하여 제한되는 것은 아니다.

<32> 실시예 1. (R)-2-브로모-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸-에틸]-아세트아미드 ((R)-2-Bromo-N-[2-(4-methoxy-3-aminosulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-acetamide)의 제조

<33>      (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸아민 1.0g을 메틸렌 클로라이드 50ml에 녹였다. 반응용액에 트리에틸아민 0.72g (2.0eq)를 가하고, 0~5 °C로 냉각하였다. 브

로모 아세트산 1.44g (2.0eq)을 반응용액에 적가하고 0~5 °C에서 교반하였다. HPLC로 출발물질이 없어짐을 확인한 후, 에틸 아세테이트 100ml를 가하고, 여기에 10% HCl 50ml를 가하여 교반한 후 층분리하여 에틸 아세테이트 층을 취하였다. 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 50ml로 에틸 아세테이트 층을 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 및 농축하였다. 농축물을 에틸 아세테이트에 녹이고 헥산을 가하여 결정화하여 표제 화합물(1.2g)을 얻었다.

<34> 수율: 80.0%

<35> NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.15(3H, d), 2.6~2.8(2H, m), 3.8(2H, s), 3.90(4H, s), 7.0(2H, s), 7.1(1H, d), 7.4(1H, d), 7.6(1H, d) , 8.21(2H, d).

<36> [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> = + 5.0 (C=1, MeOH)

<37> 실시예 2. (R)-2-브로모-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]-아세트아미드  
( (R)-2-Bromo-N-[2-(4-methoxy-3-aminosulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-acetamide)의 제조

<38> 브로모 아세트산(3.4g)을 메틸렌 클로라이드 50ml에 녹이고, 트리에틸아민 2.3g을 가하고, -40 ~ -45 °C로 냉각한 다음, 에틸 클로로포르메이트 2.66g을 적가한 후, -40 ~ -45 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물에 (R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸에틸아민 3.0g을 가하고 -40 ~ -45 °C에서 1.5 시간동안 교반하였다. 여기에 10% HCl 50ml를 가하여 교반한 후 층분리하여 유기층을 취하였다. 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 50ml로 유기층을 세척한 다음 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 및 농축하였다. 농축물을 메탄올에 녹이고 헥산을 가하여 결정화하여 흰색 고체의 표제 화합물(4.0g)을 얻었다.

<39> 수율: 89.2%

<40> NMR : 상기 실시예 1과 동일함

<41>  $[\alpha]^{24}_D = + 5.0$  (C=1, MeOH)

<42> 실시예 3. (R)-2-클로로-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]-아세트아미드  
( (R)-2-Chloro-N-[2-(4-methoxy-3-aminosulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-acetamide )의 제조

<43> 실시예 1에서 브로모 아세트산 대신 클로로 아세트산 1.05g (2.0 eq.)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물(1.2g)을 얻었다.

<44> 수율: 92.3%

<45> NMR(DMSO-d6) : 1.15(3H, d), 2.6~2.8(2H, m), 3.8(2H, s), 3.90(4H, s), 7.0(2H; s),  
7.1(1H, d), 7.4(1H, d), 7.6(1H, d) , 8.21(2H, d)

<46>  $[\alpha]^{24}_D = - 2.0$  (C=1, MeOH)

<47> 실시예 4. (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트  
아미드

( (R)-2-(2-Ethoxyphenoxy)-N-[2-(4-methoxy-3-aminosulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-acetamide )의 제조

<48> 실시예 2에서 제조한 (R)-2-브로모-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]-  
아세트아미드 1.0g을 디메틸포름아미드 10ml에 녹인 다음, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.45g(1.2eq)를 가하였다. 2-  
에톡시페놀 0.416g(1.1eq)를 가하고 55 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 증류수 50ml



에 넣어 교반하여 얻어진 고체를 여과하여 0.9g의 담색 결정을 얻었다. 얻어진 결정을 메탄올에서 재결정하여 흰색 고체를 얻었다.

<49> 수율: 77.8%

<50> NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.15(3H, d), 1.25(3H, t), 2.8(1H, m), 3.6(2H, s) 3.90(3H, s), 4.05(2H, q), 6.9~7.1(4H, m), 7.0(2H, s), 7.1(1H, d), 7.4(1H, d), 7.6(1H, s), 8.2(2H, d)

<51>  $[\alpha]^{24}_D = -38.2$  (C=1.0, CH<sub>3</sub>CN)

<52> 실시예 5. (R)-5-{2-[2-(2-에톡시페녹시)에틸아미노]-프로필}-2-메톡시벤젠술폰아미드 (5-{2-[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethylamino]-propyl}-2-methoxy-benzenesulfonamide)의 제조

<53> 소듐 보로하이드라이드 5.39g을 테트라히드로퓨란 200ml에 녹이고, 보론 트리플루오라이드 23.4ml를 상온에서 가하고, 15분간 교반하였다. 반응용액에 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드 27.0g을 소량씩 가한 다음, 15분간 환류하였다. 반응혼합물을 냉각하여 10% 염산 수용액 70ml를 가한 다음, 30분간 추가 환류하였다. 반응혼합물에 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응액상을 알칼리로 한 다음, 테트라히드로퓨란을 증류하여 제거하였다. 에틸 아세테이트로 수층을 추출하여, 건조 및 농축하여 흰색 결정(33.5g)을 얻었다. 얻어진 결정을 에탄올에 녹이고, 진한 염산 수용액을 가하여 생성된 흰색 결정을 여과하여 25g의 생성물을 얻었다. 에탄올-물(4:1) 혼합용액을 사용하여 재결정하여 순수한 흰색결정의 표제화합물의 염산염을 얻었다.

<54> 수율: 92.5%



<55> NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.15(3H, d), 1.25(3H, t), 2.65~3.25(2H, dd), 3.40~3.55(3H, m),

3.90(3H, s), 4.05(2H, q), 4.25(2H, t), 6.9(2H, s), 6.9~7.7(7H, Bz), 9.2(2H, s)

<56> M.P : 226~229 °C

<57>  $[\alpha]_D^{24} = -4.1 (C=0.35, \text{메탄올})$

【발명의 효과】

<58> 본 발명의 제조방법은 탐솔로신 또는 그의 염산염의 제조용 중간체로서 유용한 중간체를 별도의 아미노술포닐 기 도입 공정이 필요없는 간단한 공정으로 부반응없이 높은 수율 및 광학적 순도로 제조할 수 있으며, 또한 이를 이용한 탐솔로신 또는 그의 염산염의 제조방법은 높은 수율 및 광학적 순도로 탐솔로신 또는 그의 염산염을 제조할 수 있다.

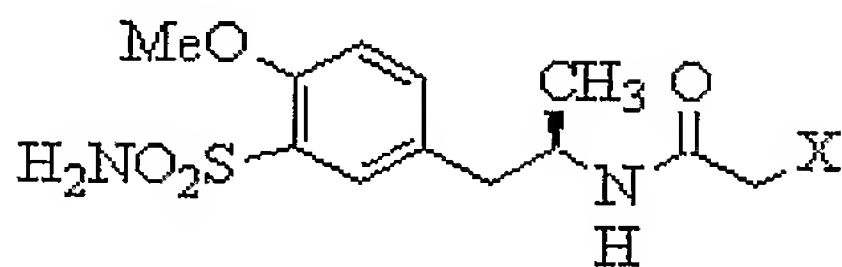
## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

클로로 아세트산, 브로모 아세트산, 플루오로 아세트산, 요오도 아세트산, 및 이들의 혼합 무수물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과

(R)-2-(4-메톡시페닐-3-아미노술포닐-페닐)-1-메틸에틸아민 또는 그의 염을 염기 또는 아실화제 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 광학적으로 순수한 화학식 1의 화합물 또는 그의 염의 제조방법:

< 화학식 1 >



식 중, X는 할로젠이다.

## 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 염기가 트리알킬아민 또는 무기 염기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 아실화제가 N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N,N'-디이소프로필카보디이미드, N-[3-(디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸)우로늄 헥사플루오로포스페이트,

O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 에틸 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 부틸 클로로포르메이트, 또는 벤질클로로 포르메이트인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 【청구항 4】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 광학적으로 순수한 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 (i) 염기의 존재하에서 2-에톡시페놀과 반응시키거나 (ii) 소듐 2-에톡시페녹사이드 또는 포타슘 2-에톡시페녹사이드와 반응시켜 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드를 제조하는 단계; 및

상기 (R)-2-(2-에톡시페녹시)-N-[2-(4-메톡시-3-아미노술폰닐-페닐)-1-메틸에틸]아세트아미드를 환원시키는 단계

를 포함하는 (R)-5-{2-[2-(2-에톡시페녹시)에틸아미노]-프로필}-2-메톡시벤젠술폰아미드 또는 그의 염의 제조방법.

